

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086537
(43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.CI.

A61K 47/36

(21)Application number : 10-258946

(71)Applicant : FUJI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 11.09.1998

(72)Inventor : YOKOI SHINICHIRO
SHISHIDO TAKESHI
TANAKA NOBUKAZU
HOTTA YOSHIHARU
CHO KIYOAKI
IKUSHIMA HEIJI

(54) INORGANIC COMPOUND SACCHARIDE COMPOSITION, VEHICLE, RAPIDLY DISINTEGRATING COMPRESSION MOLDED PRODUCT, AND THEIR PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain, by spray drying a homogeneous suspension of an inorganic compound and a saccharide, an inorganic compound saccharide composition which has high fluidity and compression moldability in powder, rapidly disintegrating and/or dissolving properties when added into mouse or water in granule or tablet, and strength which does not allow disintegration during production and circulation.

SOLUTION: This composition is obtained by spray drying a homogeneous suspension of (A) an inorganic compound (preferably, magnesium methasilicate aluminate, synthetic hydrotalcite, dry aluminum hydroxide gel, precipitated calcium carbonate, magnesium silicate aluminate, magnesium silicate, or the like) and (B) a saccharide (preferably, erythritol, mannitol, sorbitol, xylitol, or the like). It is preferable that the composition contains components A and B at 0.5-99.5 wt.% and 0.5-99.5 wt.%, respectively. It is preferable that the particle size of the composition is 500 µm or smaller.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86537

(P2000-86537A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl.

A 61 K 47/36

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 61 K 47/36

B 4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平10-258946

(22) 出願日 平成10年9月11日 (1998.9.11)

(71) 出願人 390011877

富士化学工業株式会社

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地

(72) 発明者 横井 慎一郎

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地富士
化学工業株式会社内

(72) 発明者 宮戸 健

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地富士
化学工業株式会社内

(74) 代理人 100085109

弁理士 田中 政浩

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 無機化合物糖類組成物、賦形剤、速崩壊性圧縮成型物及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 医薬品、食品等に用いることができる、粉体の流動性及び圧縮成型性が高く、顆粒或いは錠剤の等形態で、口腔内或いは水中に入れたとき、速やかな崩壊性、溶解性を有し、賦形剤、成型性向上剤、崩壊補助剤、服用性改善剤、口腔内速溶剤等に有用な無機化合物糖類組成物、及び該組成物からなる製造時、流通過程において型崩れしない強度を有する比較的低い圧力で成型でき、且つ容易に取り扱うことができる速崩壊性圧縮成型物を提供することを目的とする。

【解決手段】 制酸剤等の無機化合物と糖類を均一に分散させた懸濁液を噴霧乾燥することにより得られる組成物からなる速崩壊性圧縮成型物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】無機化合物と糖類を均一に分散させた懸濁液を噴霧乾燥することにより得られる医薬用組成物。

【請求項2】無機化合物が、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ハイドロタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミニナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸からなる群から選ばれた少なくとも1種以上である請求項1に記載された医薬用組成物。

【請求項3】無機化合物が制酸剤である請求項1に記載された医薬用組成物。

【請求項4】無機化合物が、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ハイドロタルサイトの群から選ばれる少なくとも1種以上であることを特徴とする請求項1に記載された医薬用組成物。

【請求項5】無機化合物が、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムであることを特徴とする請求項1に記載された医薬用組成物。

【請求項6】無機化合物が、合成ハイドロタルサイトであることを特徴とする請求項1に記載された医薬用組成物。

【請求項7】糖類が、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マルトース、ラクチトール、還元麦芽糖、水飴の群から選ばれる少なくとも1種以上である請求項1から請求項6のいずれかに記載された医薬用組成物。

【請求項8】糖類がエリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトールの群から選ばれる少なくとも1種以上であることを特徴とする請求項1から請求項6のいずれかに記載された医薬用組成物。

【請求項9】糖類がエリスリトールであることを特徴とする請求項1から請求項6のいずれかに記載された医薬用組成物。

【請求項10】糖類の配合量が10重量%～90重量%である請求項1～請求項9のいずれかに記載された医薬用組成物。

【請求項11】糖類の配合量が30重量%～70重量%である請求項1～請求項9のいずれかに記載された医薬用組成物。

【請求項12】請求項1から請求項11のいずれかに記載された医薬用組成物からなる賦形剤。

【請求項13】請求項1から請求項11のいずれかに記載された医薬用組成物からなる速崩壊性圧縮成型物。

【請求項14】薬効成分を含有する請求項13に記載さ

れた速崩壊性圧縮成型物。

【請求項15】速崩壊性圧縮成型物が口腔内速溶剤である請求項13～請求項14に記載された速崩壊性圧縮成型物。

05 【請求項16】請求項1～請求項11に記載された組成物を成型圧200kg～1000kgで圧縮成型することを特徴とする速崩壊性圧縮成型物の製造方法。

【請求項17】圧縮成型方法が、打錠である請求項16に記載された製造方法。

10 【請求項18】圧縮成型の圧力が200kg～750kgである請求項16～請求項17のいずれかに記載された速崩壊性圧縮成型物の製造方法。

【請求項19】錠剤の硬度が1.1kg～14.5kgの範囲である請求項14又は請求項15のいずれかに記載された速崩壊性圧縮成型物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品、食品等に用いることができる、粉体の流動性及び圧縮成型性が高く、顆粒或いは錠剤の等形態で、口腔内或いは水中に入れたとき、速やかな崩壊性、溶解性を有し、賦形剤、成型性向上剤、崩壊補助剤、服用性改善剤、口腔内速溶剤等に用いることができる無機化合物糖類組成物、及び該組成物からなる崩壊性に優れているが製造過程、流通過程において型崩れしない十分な強度を有する速崩壊性圧縮成型物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、経口用製剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、チュアブル錠等が知られているが、それぞれ、取り扱いの容易性、服用のし易さ等に問題があった。例えば、錠剤又はカプセル剤は服用時に水を必要とし、製剤が大きいと老人、小児等が飲みにくいという問題等があった。また、顆粒剤は、服用時に水を必要とし、口腔内に残留したり、服用時にむせたりする問題があった。そこで、水に溶けやすく、例えば口中に含んだとき、速やかに崩壊もしくは溶解し、粉立のない剤形として口腔内溶解型製剤が開発され、いくつか知られている。この口腔内溶解型製剤としては、例えば、特公昭62-50445号公報には、医薬物質を含むゼラチンを主成分とする水溶液を、ポリ塩化ビニールシートの成型ポケット等に充填し、凍結乾燥させて得られる解放マトリックス網状構造体の成型物が記載されている。しかしながら、この凍結乾燥法により製造された製剤は、急速な崩壊性を有するが、強度が弱く、もろいという欠点がある。

【0003】このような問題点を改良するために、湿式錠剤法、或いは乾式打錠法等の打錠法により口腔内崩壊性製剤を製造する方法がいくつか報告されている。湿式錠剤法としては、特開平5-271054号公報には、50 薬効成分と糖類との糖類の粒子表面が湿る程度の水分

を含む混合物を打錠する口腔内溶解錠剤の製法が記載されている。この方法は成型時に温潤剤を含有し、低い圧力で成型されているため、乾燥後に、適度な空隙率を有する多孔性の錠剤となり、軟らかくて崩壊性に優れているが、製造時に流動性の悪い温潤粉体を充填、圧縮する方法であり、充填バラツキが大きく、張り付きを生じ易いという欠点がある。また、軟らかい成型物の形状を保ったまま乾燥するため特殊な乾燥機が必要であり、煩雑である。

【0004】乾式打錠法としては、例えば、特開平5-310558号公報には、結合性が低い、成型性の悪いマンニトール又は乳糖に嵩比重60g/100ml未満のソルビトール粉粒体を配合することにより崩壊性に優れた固形製剤組成物として得られることが記載されている。また、国際公開番号WO95/20380号公報には、成型性の低い糖類及び成型性の高い糖類からなる口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物が記載されている。錠剤の打錠圧は、約500kg以下であり、錠剤の硬度は3~6kgであり、口腔内での溶解時間は15~25秒であることが記載されている。一般的に低い打錠圧で成型すると、錠剤の崩壊性、溶解性は速くなるが、硬度が低いものとなる。一方、高い打錠圧で成型すると高い硬度の錠剤が得られるが、崩壊性、溶解性は遅くなる。

【0005】国際公開番号WO98/02185号公報には、賦形剤とエリスリトールを含む混合物を打錠すると、製造工程及び流通過程で型崩れしない強い硬度を有し、且つ、口腔内或いは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有する崩壊性圧縮成型物が得られること及びその製造方法が記載されている。この製法は、

(1) 賦形剤とエリスリトールとを混合し、圧縮成型する直接打錠法、(2) 賦形剤とエリスリトール混合し、板状圧縮成型又はスラッグ錠（大型の錠剤）に圧縮成型した後、粉碎し、乾燥状態として圧縮成型する乾式造粒-打錠法、(3) 賦形剤とエリスリトールを混合し、水或いはデンプン類の又は/及び糖アルコール類の水溶液又は県濁液を加えて造粒し、乾燥した後、圧縮成型する湿式造粒-打錠法、或いは上記(3)法の湿式造粒法により、それぞれの顆粒を調製した後、乾燥状態として圧縮造粒する多顆粒-打錠法が記載されている。これらの製法は、賦形剤とエリスリトールとを混合機を用いて物理的に混合、或いは水を加えて造粒する等煩雑な工程を要する製法であり、製剤中の各成分为均一に混合するには時間を要するという問題があった。

【0006】特開平4-335870号公報には、エリスリトールをアスパルテーム等の甘味剤、及びマルトデキストリン等の結合剤とスプレー乾燥されたエリスリトール及び凝集化されている噴霧乾燥されたエリスリトールが記載されている。この製法で得られた生成物は、錠剤製造において使用する場合には、エリスリトールが噴

霧乾燥後もなお結晶性であるため、適當な結合剤、例えば、マルトデキストリンとの組成物との形で噴霧乾燥しなければ、錠剤を製造できないばかりか、得られた製剤は使用するには柔らか過ぎるものであるとの記載があり、その使用形態の範囲が制限されたものであった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、医薬品、食品等に用いることができる、粉体の流動性及び圧縮成型性が高く、顆粒或いは錠剤の等形態で、口腔内或いは水中に入れたとき、速やかな崩壊性、溶解性を有し、賦形剤、成型性向上剤、崩壊補助剤、服用性改善剤、口腔内速溶剤等に有用な無機化合物糖類組成物、及び該組成物からなる崩壊性に優れているが製造時、流通過程において型崩れしない十分な強度を有し、比較的低い圧力で成型でき、且つ容易に取り扱うことができる速崩壊性圧縮成型物を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、先に本発明者らが特開平10-120554号公報で開示した、水媒質に、無機制酸剤、糖アルコール及び崩壊剤を均一に分散させ、噴霧乾燥させることにより、極めて短時間に水媒質に縣濁分散可能な無機制酸剤含有速分散性造粒物が得られることに基づいてさらに鋭意研究した結果、特定のリン酸水素カルシウムと糖類の縣濁液を噴霧乾燥造粒して得られる糖類配合リン酸水素カルシウム組成物が、賦形剤、成型性向上剤、崩壊補助剤、服用性改善剤、口腔内速溶剤として有用であることを見出し、既に特許出願している（特願平10-115431号）。本発明者らは、さらに鋭意研究した結果、無機化合物と糖類を均一に分散させた縣濁液を噴霧乾燥することにより得られる無機化合物糖類組成物が、顆粒の流動性、成型性、服用性、導水性に優れているばかりでなく、さらには比較的低圧での圧縮成型性が良く、錠剤等の形態で、口腔内或いは水中に入れたとき、速やかな崩壊性、溶解性を有することを見出した。本発明は係る知見に基づくものである。

【0009】すなわち、本発明は、医薬品、食品等に用いることができる、粉体の流動性、及び圧縮成型性が高く、顆粒或いは錠剤等の形態で、口腔内或いは水中に入れたとき、速やかな崩壊性、溶解性を有し、賦形剤、成型性向上剤、崩壊補助剤、服用性改善剤、口腔内速溶剤等に用いることができる無機化合物糖類組成物（以下、組成物という）、及び該無機化合物糖類組成物からなる崩壊性に優れているが製造工程、流通過程において型崩れしない十分な強度を有する比較的低い圧力で成型でき、且つ取り扱い易い、速崩壊性圧縮成型物である。

【0010】本発明を以下に具体的に示す。

【0011】本発明の速崩壊性圧縮成型物の素材となる組成物は、無機化合物と糖類を均一に分散させた縣濁液を噴霧乾燥することにより得られるものである。

【0012】この組成物は、特定の無機化合物、又は特定の糖類の各々の溶液又は県濁液を単独で噴霧乾燥することにより得られるものよりも成型性等の性質が特に優れたものであり、例えば、この組成物を用いて錠剤に成型した場合、比較的低い圧力で十分に硬度の高いものを得ることができる。また、無機化合物の単独噴霧乾燥品は服用時に特有の味、ザラツキを感じるが、本発明で得られる組成物にはザラツキ感がなく、むしろさわやかな、甘味を有したものとすことができる、服用性が著しく改善されたものである。

【0013】無機化合物としては、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、合成ハイドロタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミニマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム等の制酸剤、又はケイ酸等からなる群から選ばれた少なくとも1種以上である。好ましくは、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、合成ハイドロタルサイト等であり、より好ましくは合成ハイドロタルサイトである。上記無機化合物の形態、粒子径等については特に制限はないが、口腔内でのザラツキ感を防ぐため粒子径500μm以下の球状のものが好適である。

【0014】糖類としては、例えば、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マルチトース、ラクチトール、還元麦芽糖、水飴、ショ糖(シュクロース)、果糖(フルクトース)、アラビトール、エリスロース、グルコース、フラクトース、キシロース、アラビノース等が挙げられる。好ましくは、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マルトース、ラクチトール、還元麦芽糖、水飴等の单糖類、中糖類、多糖類等の群から選ばれる少なくとも1種以上であり、好ましくは、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトールの群から選ばれる少なくとも1種以上であり、ノンカロリー糖類であり、糖尿病疾患用製剤に使用することができ、また、エリスリトール、キシリトール等はその清涼感、冷涼感を伴う味覚から、口腔内速溶製剤に好適に使用でき、より好ましくはエリスリトールである。

【0015】上糖類の形態、粒子径については、例えば、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、アラビトール、ショ糖、果糖(フルクトース)等の糖アルコール類は、水に易溶であり、本発明の組成物の製造時に、溶液又は県濁液として用いられるので、特に制限されるものではないが、糖類で水に溶けに

くいものについては、口腔内でのザラツキ感を防ぐため粒子径500μm以下のものが好適である。

【0016】本発明の組成物の粒径は、特に制限されるものではなく、用いる無機化合物の種類、粒径、使用量、又は用いる糖類の種類、粒径、使用量並びに噴霧乾燥時の県濁液濃度等の製造条件などを変化させることにより、所望の粒径のものを得ることができる。無機化合物は市販のものであっても良く又は公知の方法で製造したものであってもよい。また、乾燥品であっても、未乾燥品であっても良い。例えば、未乾燥品はそのまま県濁液に用いて糖類溶液又は県濁液と混和後噴霧乾燥することにより球状粒子として得ることができる。

【0017】本発明の組成物中の無機化合物と糖類の配合比は、用いる無機化合物の種類等により異なり特に限定されるものではないが、通常、無機化合物の0.5～99.5重量%に対し、糖類0.5重量%～99.5重量%、好ましくは10重量%～90重量%、より好ましくは30重量%～70重量%である。

【0018】本発明の組成物の粒子径については特に制限はないが、口腔内でのざらつき感を防ぐため、粒子径500μm以下が好ましい。

【0019】本発明の組成物の製造方法について以下に説明する。

【0020】本発明の無機化合物糖類組成物は、無機化合物と糖類を均一に分散させた県濁液を噴霧乾燥することにより得られる。噴霧乾燥は、常法に従って、例えば、円盤式或いはノズル式噴霧乾燥機で、例えば、入口温度約200～約250°C、出口温度約60°C～約120°C、好ましくは約70°C～約90°Cの条件下で噴霧乾燥することにより得られる粉末状の組成物である。

【0021】粒径は、県濁液濃度、噴霧乾燥方式、乾燥条件等を適宜選択することにより所望の粒径に調整することができる。

【0022】ここで用いる無機化合物、糖類は市販品又は公知の方法に準拠して製造することができる。例えば、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウムとしては、市販品であれば特に制限はないが、好ましくは、ノイシリンF H 2〔富士化学工業(株) 製、登録商標〕である。合成ハイドロタルサイトとしては、市販品、好ましくはアルカマック〔協和化学(株) 登録商標〕製である。

【0023】糖類としては、前述の单糖類、中糖類、多糖類である。糖類の種類、使用量、濃度等の選定は主成分及び製剤の目的、例えば成型性の改善、崩壊性の改善、高齢者向け治療領域に適した口腔内崩壊性製剤等によって適宜選択することができる。また所望の粒子径の大きさに調整することができる。

【0024】上記糖類で、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、ショ糖、果糖(フルクトース)、アラビトール等は、水、熱エタノールに易溶であり、溶液又は県濁液として使用可能であり、使用

量は特に制限されるものではない。ノンカロリー糖類であれば、糖尿病疾患用剤に用いる場合に特に好ましく、またエリスリトール、キシリトール等はその清涼感又は冷涼感を伴う味覚から、口腔内速溶剤の用途に好適である。

【0025】本発明の組成物は、そのまま賦形剤、あるいは直打用に使用できるものであるが、噴霧乾燥時に医薬品の製造において慣用されている無機若しくは有機の後述する製剤担体等を本発明の組成物の特徴を損なわない程度に添加することができる。

【0026】次に、本発明の速崩壊性圧縮成型物及びその製造方法について以下に述べる。

【0027】本発明の組成物の成型性が優れていることは、常法に従って、例えば、コーンスターク負荷試験等により示すことができる。

【0028】本発明の組成物を用いた場合、得られる圧縮成型物の残留壁面圧力、最大放出力は低くなり、その結果、臼杵への作用が小さくなり、打錠適正の改善が認められ、本発明の組成物は、成型性がより増加し、薬物負荷性が増加し、且つ壁面摩擦を低下させることができるものである。

【0029】打錠圧を増加させてもこの配合比の変化による残留壁面圧力への影響は見られず、ステッキング等の打錠障害への影響を回避することができる示唆された。

【0030】本発明の組成物は、圧縮成型の圧力が20.0kg～75.0kgで、錠剤硬度が1.1kg～14.5kgの範囲の速崩壊性圧縮成型物が製造できるものである。例えば、単独で直接打錠したときは、打錠圧50.0kgでは錠剤硬度7.5～19.5kgの錠剤が得られ、打錠圧75.0kgではさらに錠剤硬度の上昇、崩壊時間の延長が認められた。

【0031】本発明の組成物の嵩密度／タップ密度、水分含量、粒度分布、安定性等の結果は一般的に行われる直打用賦形剤の通常の範囲内であり、むしろ良好な圧縮性、流動性、服用性及び白色度を示す。

【0032】本発明の組成物の成型性が良いのは本発明に用いた無機化合物と糖類との結合性に由来するものと考えられ、無機化合物又は糖類単独を噴霧乾燥したものよりも優れている。

【0033】また、摩擦抵抗はより少なくなっているので、通常の錠剤製造における打錠機の臼杵等の摩耗に由来するトラブルを回避することができる。

【0034】本発明の組成物は、そのまま散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤等の增量剤として或いは芳香物質の様な油性物質の吸着剤としても使用することができる。

【0035】本発明の速崩壊性圧縮成型物（以下、圧縮成型物）は、無機化合物と糖類との懸濁液を噴霧乾燥することにより得られる無機化合物糖類組成物を圧縮成型することにより得られる速崩壊性圧縮成型物である。

【0036】この圧縮成型は、常法に従って、例えば、錠剤化は適宜な圧力で圧縮成型することにより、或いは、1又はそれ以上の後述する有効成分、担体、結合剤、崩壊剤、着色剤、香味料、希釈剤、滑沢剤等を混合して用いることができる。錠剤の形態は、円形、楕円形、カプレット形等大きさ、形状を問わずあらゆる所望の形態にすることができる。

【0037】本発明の組成物の圧縮成型物への配合量は、圧縮成型物の全重量当たり、1～99重量%、好ましくは20～99重量%、より好ましくは40～99重量%である。

【0038】圧縮成型物、例えば、錠剤の圧縮成型圧力は、100kg～1000kgの範囲、好ましくは200kg～750kg、より好ましくは200kg～500kgの範囲である。

【0039】本発明の圧縮成型物の調製には、本発明の組成物にさらに医薬品の製造において慣用されている無機若しくは有機の製剤用担体、例えば、乳糖、スプレードライ乳糖、造粒乳糖、無水乳糖、デンプン、白糖、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、マンニトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等、カルボキシメチルセルロースカルシウム、硬化油、タルク等の賦形剤、アカシア、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルビロリドン、部分アルファー化デンプン等の結合剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、水添植物油等の滑沢剤、化工デンプン、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、非イオン性界面活性剤等を用いることができる。

【0040】投与形態としては、経口投与に適した剤形、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤又はその糖衣、フィルムコーティング剤等がある。

【0041】本発明の成型物には、本発明の組成物とさらに適宜な糖類とを組み合わせたもの、具体的には、本発明の組成物を含有する口腔内速溶剤、本発明の組成物と糖類を含有する口腔内速溶剤が含まれる。

【0042】本発明の口腔内速溶剤とは、本発明の組成物を機能性賦形剤として構成される一般的な直接打錠法で製造することが可能な口腔内速溶剤である。この製剤は、本発明の組成物にさらに前記適宜な糖類及び他の添加剤を配合してタブレッティングテスター等で打錠することにより得ることができる。例えば、本発明の組成物60重量%に乳糖39重量%及びステアリン酸マグネシウム1重量%を配合して混合後打錠することにより錠剤を得ることができる。得られた錠剤は速溶性であり、崩壊性試験を口腔内で噛み碎かない条件で試験したことろ、用いる組成物の種類等により異なるが、例え

ば、500kgの成型圧では0.6分～1.1分で崩壊し、750kgでは1.1分～3.3分で崩壊するものが簡便な製法で得ることができた。打錠圧、錠剤硬度は使用する組成物の種類、配合量等により異なり、特に限定されるものではないが、例えば、100～1000kgの領域の圧力で、硬度1.1kg～27.6kgの錠剤が得られる。好ましくは、500kgの圧力で、7.5kg～19.5kgである。本発明の成型物の製造に際し、一般に用いられる崩壊剤を添加した場合にはさらに崩壊時間の短縮が確認できた。

【0043】本発明の組成物は、例えば、降圧剤等循環器系用薬、抗脂血症薬等の高齢者用医薬品、成形性の悪い医薬品、又は苦味等を有する味の悪い医薬品に好適に使用できる。

【0044】本発明の組成物を賦形剤等として用いる場合、或いは圧縮成型物として用いる場合には、製剤における有効成分（医薬活性成分）を添加して用いることができる。有効成分としては、例えば、末梢神経用剤、解熱鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤、精神神経用剤等の中枢神経用薬、骨格筋弛緩剤、自律神経用薬、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血管拡張剤等の循環器用薬、気管支拡張剤、鎮咳剤等の呼吸器官用薬、消化剤、整腸剤、制酸剤等の消化管用薬、ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン剤等の代謝性医薬、抗潰瘍剤、抗生素質、化学療法剤、生葉エキス剤等が挙げられる。

【0045】医薬活性成分の種類は特に制限されない。具体的には、例えば、かぜ薬用活性成分や鼻炎用活性成分等が挙げられる。かぜ薬用活性成分としては、例えば、解熱鎮痛消炎剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、去痰剤、鎮咳去痰剤、ビタミン剤、漢方葉エキス等が挙げられる。鼻炎用活性成分としては、例えば、交感神經興奮剤、副交感神經遮断剤、抗アレルギー剤・抗炎症薬等が挙げられる。解熱鎮痛消炎剤としては、例えば、アセトアミノフェン、フェナセチン、塩酸レフェタミン等のアニリン誘導体、エテンザミド、サザビリン、サリチル酸メチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、アスピリン、アスピリンアルミニウム等のサリチル酸誘導体等、イソプロピルアンチビリン、スルビリン、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、アンチビリン、アミノビリジン等のピラゾロ誘導体、イブプロフェン、ケトプロフェン、オキサシプロジン、ナプロキセン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン酸等のプロピオニ酸誘導体、フェンブフェン、ジクロフェナクナトリウム、アンフェナクナトリウム等のフェニル酢酸誘導体、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、マレイイン酸プログルメタシン、トルメチソナトリウム等のインドール酢酸誘導体、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸等のアントラニル酢酸誘導体、ピロキシカム、アンピロキシカム、テノキシカム等のオキシカム誘導体、塩酸ベ

ンジダミン、エピリゾール（メビリゾール）、塩酸チノリジン、塩酸チアラミド等、消炎酵素剤、セラペプチダーゼ（商品名）、塩化リゾチーム等が挙げられる。これらの解熱鎮痛消炎剤は、1種又は2種以上併用することもできる。

【0046】気管支拡張剤としては、例えば、塩酸エフェドリン、d1-塩酸メチルエフェドリン、d1-塩酸メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸イソプレナリン、硫酸イソプロテレノール、塩酸メトキシフェニン、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、スマル酸フルモテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロカテロール、塩酸ブルテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、アミノフィリン、テオフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン等のキサンチン誘導体、臭化フルトロビウム、臭化オキシトロビウム等の抗コリン剤等が挙げられる。抗ヒスタミン剤としては、例えば、ジフェンヒドラミン等のエタノールアミン系抗ヒスタミン剤、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン等のプロピルアミン系抗ヒスタミン剤、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチベンジル、塩酸プロメタジン、メキタジン等のフェノチアジン系抗ヒスタミン剤、ジフェニルビラリン、マレイン酸カルビノキサミン、スマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘブチン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸シプロヘブタジン、マレイン酸ジメチンドン、塩酸トリプロリジン等が挙げられる。

【0047】鎮咳剤としては、例えば、リン酸コディン、リン酸ジヒドロコデイン等のコデイン類、臭化水素酸デキストロメトルファン、クロペラスチン、ノスカビンジメモルファン、オキセラジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸エラジノン、塩酸クロブチノール、クエン酸イソアミニル、塩酸ホミノベン、塩酸クロフェナール、リン酸ベンプロペリン、ヒドロコタルニン、ジブナートナトリウム等が挙げられる。

【0048】去痰剤としては、例えば、グアヤコールスルホン酸カリウム、カルボシスティン、塩酸L-エチルシスティン、塩酸L-メチルシスティン、アセチルシスティン等のシスティン誘導体、プロムヘキシン、塩酸アンブロキソール等が挙げられる。鎮咳去痰剤として、例えば、グアイフェネシン、チペビシン、オキシメテバノール、塩酸アロクラミド、フェン酸カルベタベンタン、塩酸トリメトキノール、塩酸メトキシフェナミン等が含まれる。なお、上記鎮咳剤、去痰剤、鎮咳去痰剤として示した薬効成分は、鎮咳作用及び／又は去痰作用を複合的に示す場合がある。ビタミン類としては、例えば、フルスルチアミン、塩酸フルスルチアミン、プロスルチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルトイド、ビスベンチアミン、ビスブチチアミン、ビスイブチアミ

ン、ベンフォチアミン、塩酸セトチアミン等のビタミンB1もしくはその誘導体又はそれらの塩、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、酪酸リボフラビン等のビタミンB2もしくはその誘導体又はそれらの塩、ビタミンC等が挙げられる。

【0049】本発明の薬物としては上記薬物の薬理学上許容される無機又は有機酸等との塩類も含まれる。酸としては例えば、塩酸、リン酸、硫酸等、タンニン酸、クエン酸、フェンジン塩酸、ビヘンズ酸、クエン酸等が挙げられる。

【0050】漢方薬エキスとしては、例えば甘草、桂皮、葛根、杏仁、柴胡、生姜、人参、陳皮、半夏等が挙げられる。鼻炎薬を構成する交感神経興奮剤(α 受容体刺激剤)としては、うつ血除去剤、例えば塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸シュードエフェドリン、塩酸フェニレフリン等、副交感神経遮断薬としては、例えば、ベラドンナ総アルカロイド等、抗アレルギー・抗炎症薬としては、例えば、トラネキサム酸等が挙げられる。これらの活性成分は、単独又は2種以上組み合わせて使用できる。

【0051】前記活性成分は、必要に応じて、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェインサイレート、カフェイン(1水和物)等のカフェイン類、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、硫酸アルミニウム、合成ハイドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、ジヒドロアルミニウム・アミノ酢酸塩、水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニ酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、スクラルファート等、ミネラル、アミノ酸類等と併用してもよい。

【0052】本発明によって得られた圧縮成型物の用途について以下に具体的に述べる。

【0053】圧縮成型物に添加する組成物の種類及び濃度の選定は主成分及び製剤の目的、例えば成型性の改善、崩壊性の改善、高齢者向け治療領域に適した口腔内崩壊性製剤等によって適宜行うことができる。また所望する粒子径の大きさに調節することもできる。

【0054】本発明の速崩壊性圧縮成型物の特徴を以下に述べる。

【0055】本発明の組成物を含有する速崩壊性圧縮成型物は、苦味がマスクされているので小児用の製剤として有用である。さらには、(1)錠剤の成型性の改善、(2)流動性の改善(具体的には直打用錠剤では含量の均一性が良い)、(3)服用性の改善(清涼感及び/又は冷涼感)、(4)崩壊性の改善、(5)口腔内速溶錠としての有用性等が挙げられ、賦形剤、成型性向上剤、崩壊補助剤、服用性改善剤、口腔内速溶剤、速崩壊性圧縮成型物として有用である。

【0056】本発明について以下の実施例に述べる。

【0057】

【実施例】実施例1

05 メタケイ酸アルミニ酸マグネシウムとエリスリトールの配合比が50:50の組成物の製造方法:エリスリトール100gの水300mL溶液に、攪拌下メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム(ノイシリーンFH2)100gを添加し、得られた懸濁液を、噴霧乾燥することにより、白色の粉体物を得た。

10 【0058】実施例2

合成ハイドロタルサイトとエリスリトールの配合比が50:50の組成物の製造方法:エリスリトール100gの水300mL溶液に、攪拌下合成ハイドロタルサイト〔協和化学工業(株)製、商品名アルカマック〕100gを添加し、得られた懸濁液を、噴霧乾燥(MMSD)することにより、白色の粉体物を得た。

15 【0059】物理化学的試験:本発明の実施例1~2で得られた組成物の成形性を、下記成分配合の錠剤を作成し、錠剤硬度等、崩壊時間を比較試した。また、比較品として、各無機化合物と糖類との混合品を用いて錠剤を作成し、それらの錠剤硬度、崩壊時間比較した。

20 【0060】錠剤の作成:

実施例3

25 実施例1の組成物75重量%、結晶セルロース〔商品名、アピセルPH101、旭化成(株)製〕16重量%、コーンスター〔日本コーンスター(株)製〕3重量%、CMS-Na〔商品名DST-SF、永日化学(株)製〕5重量%、ステアリン酸マグネシウム〔日本油脂(株)製〕1重量%を総量が8gとなるように秤量した。この各成分を吸湿しないようにして充分に混合後、タブレッチングテスターSK-02〔三協バイオテク(株)製〕を用いて打錠し、打錠圧と硬度の関係を求めた。

30 【0061】実施例4

35 実施例2の組成物75重量%、結晶セルロース(アピセルPH101)16重量%、コーンスター〔日本コーンスター(株)製〕5重量%、CMS-Na〔商品名DST-SF〕3重量%、ステアリン酸マグネシウム〔日本油脂(株)製〕1重量%を総量が8gとなるように秤量した。この各成分を吸湿しないようにして充分に混合後、タブレッチングテスターSK-02〔三協バイオテク(株)製〕を用いて打錠し、打錠圧と硬度の関係を求めた。

40 【0062】比較例1

45 メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム(ノイシリーンFH2)37.5重量%、エリスリトール37.5重量%、結晶セルロース〔商品名アピセルPH101、旭化成(株)製〕16重量%、コーンスター3重量%、CMS-Na〔商品名DST-SF〕3重量%、ステアリン酸マグネシウム1重量%を混合し、以下実施例3と同様

にして用いて打錠し、打錠圧と硬度の関係を求めた。

【0063】比較例2

合成ハイドロタルサイト（商品名 アルカマック）3
7.5重量%、エリスリトール37.5重量%、結晶セ
ルロース（アビセルPH101）16重量%、コーンス
ターチ4重量%、CMS-Na（商品名DST-SF）
3重量%、ステアリン酸マグネシウム1重量%を混合
し、以下実施例3と同様にして用いて打錠し、打錠圧と

硬度の関係を求めた。

【0064】打錠は、1錠当たり500mg、打錠速度
10mm/min、錠径11.3mm、打錠圧は500
kg、1000kgで行った。その結果は表1に示す。

05 なお、表中の厚みの単位はmm、硬度の単位はkgである。

【0065】

【表1】

番号	成型圧 500kg		成型圧 750kg	
	厚み	硬度	厚み	硬度
実施例3	4.28	7.51	3.86	16.30
	4.22	9.03	3.84	17.34
	4.20	9.77	3.85	16.36
	4.23±	8.77±	3.85±	16.67±
	0.04	1.15	0.01	0.58
実施例4	4.07	17.7	3.78	22.71
	4.08	18.0	3.72	25.15
	4.06	19.5	3.71	27.59
	4.07±	18.4±	3.74±	25.2±
	0.01	0.96	0.04	2.44
比較例1	4.28	4.82	4.00	7.26
	4.26	4.94	3.98	7.57
	4.27	4.70	3.96	7.01
	4.27+	4.82+	3.98+	7.28+
	0.01	0.12	0.02	0.28
比較例2	4.66	7.20	4.00	12.94
	4.55	4.40	4.05	10.50
	4.58	5.74	4.04	10.68
	4.60±	5.78±	4.03±	11.37±
	0.06	1.40	0.03	1.36

【0066】上記表1結果から本発明の成型物は、打錠
圧500kg～750kgの範囲で、各無機化合物と
糖類の混合物よりは硬度が高くなり、十分な硬度のもの
が得られている。また、打錠圧500kg以下の範囲、
例えば、200kg付近でも硬度が2.5kg～5kg
範囲、好ましくは約4kg付近の比較的低圧で十分な硬
度のものが得られることが示唆されている。

【0067】無機化合物に対する糖類の配合比について
考察するといずれの配合比においても打錠圧500kg
で素錠としての必要充分な硬度が得られ、打錠圧に比例
して硬度が上昇した。

【0068】錠剤の残留壁面応力〔Pwr：単位（kg

/cm²〕、最大放出力（Pej）は、常法に従って
試験することができる。本発明の組成物の壁面残留応力
40 を試験したところ壁面残留応力に対しては崩壊剤の影響
が僅かに認められるが糖類配合比の影響は認められなか
った。

【0069】崩壊試験：崩壊時間は日局の方法に準拠
し、各3錠にて水中での崩壊時間を測定した。その結果
45 は、表2に示す通りであった。なお、表中の崩壊時間は
分単位である。

【0070】

【表2】

用いた化合物	成型圧 500 kg		成型圧 750 kg	
実施例 1	0. 60		1. 10	66
	0. 60		1. 10	56
	0. 60		1. 10	56
	0. 60±0. 0		1. 10±0. 0	
実施例 2	1. 10	66	2. 90	174
	1. 10	66	3. 00	180
	1. 10	66	3. 30	198
	1. 10±0. 0		3. 0. 7±0. 21	
比較例 1	0. 30	18	0. 30	18
	0. 30	18	0. 30	18
	0. 30	18	0. 30	18
	0. 30±0. 0		0. 30±0. 0	
比較例 2	0. 30	18	0. 30	18
	0. 30	18	0. 40	24
	0. 30	18	0. 40	24
	0. 30±0. 0		0. 37±0. 06	

【0071】本発明の圧縮成型物の崩壊時間は、無機化合物の配合量を減らし、糖類の配合量を増すと延長する傾向が認められるが、成形圧力の影響は認められなかつた。

【0072】(服用性の評価) 本発明の成型物の成形性、崩壊剤の評価の結果を総合すると糖の配合比率によって成形性の改善と崩壊性の調整が可能であることがわかる。

【0073】(服用性の評価)

味覚試験：社内ボランティア6人（男女各3名）による味覚試験を行った。試料は、実施例3の打錠圧500kgで作成した錠剤を用い、味・後味、清涼感、服用感、口腔内溶解性を良い、普通、悪いで評価した。対照として各無機化合物単味の錠剤を用いた。

【0074】実施例3

実施例1で得られた噴霧乾燥末60重量%に乳糖39重量%及びステアリン酸マグネシウム1重量%を配合して混合後、一錠重量500mg（錠剤直径：11.3mm）の錠剤を得た。

【0075】実施例4

実施例2で得られた組成物60重量%にエリスリトール39重量%及びステアリン酸マグネシウム1重量%を配合して混合後、一錠重量500mg（錠剤直径：11.3mm）の錠剤を得た。

【0076】実施例5

実施例1で得られた組成物60重量%にエリスリトール34重量%アクゾジル5重量%及びステアリン酸マグネシウム1重量%を配合して混合後、一錠重量500mg

（錠剤直径：11.3mm）の錠剤を得た。上記実施例3～5の錠剤の口腔内での崩壊性（噛み碎かない）を比較した。

【0077】その結果口腔内での崩壊時間は成型圧500kg以下で0.6分～1.1分以内であった。本発明により、一般的な錠剤に必要な硬度を有し、且つ、十分な崩壊性速容性を示す成型物を500kg以下の成形圧力で打錠することにより得ることができた。

【0078】

【発明の効果】本発明により、医薬品、食品等に用いることができる、粉体の流動性及び圧縮成型性が高く、顆粒或いは錠剤の等形態で、口腔内或いは水中に入れたとき、速やかな崩壊性、溶解性を有し、賦形剤、成型性向上剤、崩壊補助剤、服用性改善剤、口腔内速溶剤等に有用な無機化合物糖類組成物、及び該組成物からなる崩壊性に優れているが製造時、流通過程において型崩れしない十分な強度を有し、比較的低い圧力で成型でき、且つ容易に取り扱うことができる速崩壊性圧縮成型物を提供することができた。本発明により、（1）錠剤の成形性の改善、（2）流動性の改善（具体的には直打用錠剤では含量の均一性が良い）、（3）服用性の改善（清涼感、冷涼感）、（4）崩壊性の改善、（5）口腔内速溶錠としての崩壊性等の特徴を有する無機化合物糖類組成物及び該組成物からなる速崩壊性圧縮成型物を簡便に得ることができた。本発明の組成物は、吸湿性がなく通常の条件では安定、摩擦係数が少なく、軟らかく、粒子の安定性が良く、且つ吸湿しないという特徴を有し、賦形剤等の用途に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 田中 伸和
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地富士
化学工業株式会社内
(72)発明者 堀田 良晴
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地富士
化学工業株式会社内

(72)発明者 長 清秋
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地富士
化学工業株式会社内
05 (72)発明者 幾島 平二
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地富士
化学工業株式会社内
F ターム(参考) 4C076 AA37 BB01 CC16 DD38B
10 DD67B EE38B FF06 FF33
GG11 GG32